



(19) **RU** (11) **2 134 108** (13) **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/405, 31/40**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98118063/14, 06.10.1998

(46) Дата публикации: 10.08.1999

(56) Ссылки: RU 2008308 C1, 1994. RU 2069697 C1, 1996. US 5591768 A, 1997. US 5604254 A, 1997. US 5624952 A, 1997.

(98) Адрес для переписки:
111123, Москва, ш.Энтузиастов 84/1,
Московская городская клиническая больница N
60, Заславской Р.М.

(71) Заявитель:

Заславская Рина Михайловна (RU)

(72) Изобретатель: Заславская Р.М.(RU),

Комаров Ф.И.(RU), Гончаров
Л.Ф.(RU), Гончарова З.Ф.(RU), Макарова
Л.А.(RU), Шакирова Анжелика Николаевна (KZ)

(73) Патентообладатель:

Заславская Рина Михайловна (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

(57) Реферат.

Изобретение относится к области медицины и касается нового лекарственного средства лечения артериальной гипертензии, представляющего из себя N-ацетил-5-метокситриптамин (мелатонин), а также способа лечения артериальной

гипертензии с помощью указанного средства или в комбинации с другими гипотензивными средствами. Средство не обладает побочными нежелательными действиями, эффективно снижает артериальное давление и особенно эффективно для лечения пожилых пациентов. 2 с и 1 з л. ф-лы, 4 табл

RU 2 134 108 C1

RU 2 134 108 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 108** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁶ **A 61 K 31/405, 31/40**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98118063/14, 06.10.1998

(46) Date of publication: 10.08.1999

(98) Mail address:
111123, Moskva, sh.Ehntuziastov 84/1,
Moskovskaja gorodskaja klinicheskaja
bol'nitsa N 60, Zaslavskoj R.M.

(71) Applicant:
Zaslavskaja Rina Mikhajlovna (RU)

(72) Inventor.: Zaslavskaja R.M.(RU),
Komarov F.I.(RU), Goncharov
L.F.(RU), Goncharova Z.F.(RU), Makarova
L.A.(RU), Shakirova Anzhelika Nikolaevna (KZ)

(73) Proprietor:
Zaslavskaja Rina Mikhajlovna (RU)

(54) AGENT FOR TREATMENT OF PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION, METHOD OF TREATMENT OF PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION

(57) Abstract.

FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention relates to a new drug for treatment of patients with arterial hypertension. An agent is N-acetyl-5-methoxytryptamine (melatonin) that is used for treatment of patients with arterial hypertension or in

combination with other hypotensive agents. The agent does not show adverse unwanted effects, it decreases arterial blood pressure effectively and is benefit for treatment of elderly patients especially. EFFECT: enhanced effectiveness of an agent. 3 cl, 4 tbl, 2 ex

RU 2 134 108 C1

RU 2 134 108 C1

Изобретение относится к области медицины и касается нового лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии, а также способа лечения артериальной гипертензии.

В настоящее время для систематического лечения артериальной гипертензии рекомендуется использовать препараты из следующих групп гипотензивных средств: бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты или блокаторы АПФ, диуретики. Однако несмотря на постоянно увеличивающийся выбор антигипертензивных средств, при индивидуальном подборе лекарственного препарата зачастую возникают трудности. Это может быть связано с ограничением по противопоказаниям данной группы препаратов, их непереносимостью, сопутствующими заболеваниями, нечувствительностью к выбранному препарату.

Среди известных эффективных антигипертензивных препаратов следует выделить ингибиторы и антагонисты ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), к которым относятся каптолен (синонимы: каптоприл, ацептен) - ингибирующий АПФ [1], и козаар (синоним: лозартан), являющийся антагонистом АПФ [2].

К недостаткам указанных средств следует отнести развитие побочного действия: каптолена в виде сухого кашля (в связи с накоплением брадикинина) и других побочных эффектов со стороны почек, крови и т.д. Побочные эффекты козаара менее выражены, однако, довольно часто каламболь гипотензивного эффекта при применении козаара у части больных не удается достичь. Ископанное диктует необходимость дальнейшего поиска методов оптимизации лечения больных гипертонической болезнью.

Известен метод хронотерапии, основанный на учете суточных ритмов кровообращения у больных. Базируясь на показателях суточной динамики артериального давления (АД), гипотензивный препарат назначают до появления максимального значения (акрофазы) АД с учетом фармакокинетики препарата, преимущественно один раз в сутки [3].

Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии и способа лечения артериальной гипертензии.

Указанная задача решается использованием препарата мелатонина для лечения артериальной гипертензии.

Мелатонин является нейрогономомном эпифиза, представляющий из себя N-ацетил-5-метокситриптамин [4], и использовался ранее для нормализации суточной ритмики у людей с широтным десинхронозом [5] и лечения бессонницы [6].

Настоящим изобретением установлено, что мелатонин может с успехом использоваться для монотерапии больных артериальной гипертензии или в комбинации с известными ингибиторами или антагонистами ангиотензинпревращающего фермента.

В настоящем изобретении описывается

новое лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии, представляющее из себя N-ацетил-5-метокситриптамин (мелатонин), и способ лечения артериальной гипертензии.

Указанное средство назначают на ночь в дозе 3 - 6 мг.

Способ лечения артериальной гипертензии заключается в том, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, назначают мелатонин на ночь в дозе 3 - 6 мг или назначают мелатонин в комбинации с ингибиторами или антагонистами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по схеме: ингибиторы или антагонисты АПФ утром и/или днем, мелатонин в дозе 3 - 6 мг на ночь.

Указанный способ лечения особенно эффективен в отношении пожилых пациентов.

Пример 1. Изучение влияния мелатонина на характеристики циркадиальных ритмов параметров гемодинамики в отсутствие гипотензивной терапии и на фоне гипотензивной терапии ацетеном (каптоприл-форте) и мелатонином.

Обследовали 20 больных гипертонической болезнью (ГБ) II ст. Средний возраст составил 52,8 ± 1,87 лет. Средняя длительность заболевания равна 5,31 ± 1,23 лет. Среди них было 8 мужчин и 12 женщин. Больные были разделены на 2 рандомизированные группы. Одна из них получала мелатонин (М) в дозе 6 мг в 22.00 часа, а другая - ацетен в дозе 25 мг за 2 часа до выявленной при первом биоритмологическом исследовании акрофазы АД и М в дозе 6 мг в 22.00.

До лечения и через 10 дней после лечения проводили биоритмологическое

исследование параметров гемодинамики. Каждые 3 часа измеряли АД по Н. С. Короткову, ударный объем сердца (УОС) методом тетраполярной грудной реографии по В. Кубиченку в модификации Ю. Т. Пушкаря, число сердечных сокращений (ЧСС) по интервалу R-R по ЭКГ. Ударный индекс (УИ), минутный объем сердца (МОС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление (ОПС), удельное периферическое сопротивление (УПСС), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), двойное произведение (ДП), коэффициент рациональности энергетических затрат ($K_{\text{рэн}}$), вычисляли по общепринятым формулам. Полученные результаты анализировали с помощью метода усредненно-группового

косиноранализа по F. Halberg (1985). Определяли среднесуточный уровень - MEZOP (midline estimating statistic of rhythm), акрофазу (время наибольшего значения показателя) и амплитуду колебаний (размах колебаний от среднесуточного значения вверх и вниз).

Данные хронобиологических исследований гемодинамики у больных ГБ II ст. до лечения свидетельствуют о выраженном внешнем и внутреннем десинхронозе. Он проявлялся отсутствием устойчивых статистически достоверных ритмов ряда показателей кровообращения. Это относилось к УОС, УИ, МОС, СИ, ОПС, УПСС, V_a (объемной скорости изгнания крови из левого желудочка). Акрофазы ритмов САД, ДАД, АД_{ср.}, ДП, $K_{\text{рэн}}$ смещались в поздние

вечерние часы (табл. 1, 2).

Под влиянием монотерапии М у больных ГБ отмечается гипотензивный эффект. Это проявляется в снижении среднесуточного уровня - МЕЗОРА САД с 189,2 до 124,3 мм рт.ст., ДАД с 102,4 до 77,8 мм рт.ст., АД_{ср.} с 130,9 до 98,4 мм рт.ст. Данный эффект обусловлен в основном снижением ОПСС, УПСС и, в меньшей степени, МОС, СИ (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, под влиянием М наблюдается уменьшение энергетических затрат миокарда, что проявляется уменьшением МЕЗОРА ДП с 122,4 до 85,08 усл.ед., А - с 0,058 до 0,044 г/м, $K_{p_{ср.}}$ - с 0,074 до 0,054 т/мл. Динамика МОС и СИ была незначительной. Одновременно обращает на себя внимание появление циркадианных ритмов МОС, СИ, ОПСС, УПСС, А, МСЛЖ, которые не обнаруживались до лечения М.

Во второй группе больных ГБ, получавших ацетен за 2 часа до акрофазы АД и М в 22.00 был также достигнут гипотензивный эффект.

Из данных табл. 4 видно, что под влиянием сочетанной терапии ацетеном и М САД снизилось с 172,3 до 139,5 мм рт.ст., ДАД с 100,9 до 84,0 мм рт.ст., АД_{ср.} с 139,9 до 107,5 мм рт.ст. (табл. 4).

Одновременно определяется существенное вазодилатирующее действие этой терапии, что проявляется снижением показателей ОПСС, УПСС. При этом наблюдается небольшое увеличение УОС, МОС, СИ, тогда как при монотерапии М показатели МОС и СИ имеют тенденцию к снижению.

Имеется отрицательный хронотропный эффект и уменьшение энергетических затрат миокарда в виде снижения МЕЗОРА ДП, А, МСЛЖ и $K_{p_{ср.}}$. Под влиянием комбинированной терапии ацетеном и мелатонином наблюдается появление циркадианных ритмов ОПСС, УПСС и $V_{\text{е}}$. Однако циркадианный ритм ЧСС, УОС, УИ, МОС, СИ не обнаруживался ни до, ни после лечения, а ритм МСЛЖ, имевший место до лечения, исчез после терапии.

Акрофаза ритмов САД и А устанавливается в 00.05 и 00.10 час соответственно. Акрофазы ДАД, АД_{ср.}, ДП, $K_{p_{ср.}}$ оставались смещенными на поздние вечерние часы (как и до лечения). Таким образом, монотерапия М больных ГБ II ст. вызывает выраженный гипотензивный и вазодилатирующий эффекты, уменьшение энергетических затрат миокарда, а также восстанавливает циркадианные ритмы большинства показателей гемодинамики (МОС, СИ, ОПСС, УПСС, А, МСЛЖ), отсутствующие до лечения.

Комбинированная терапия ингибитором АПФ ацетеном (каптоприл-форте) и мелатонином больных ГБ II ст. приводит к снижению САД, ДАД, АД_{ср.}, ОПСС, УПСС, энергетических затрат миокарда, но не восстанавливает нормальную хроноструктуру циркадианных ритмов большинства показателей гемодинамики.

Восстановление циркадианных ритмов под влиянием монотерапии М обусловлено его ролью "ключика" и посредника-адаптогена биологических ритмов.

Пример 2. Сравнительная оценка

эффективности монотерапии козаром и сочетанной терапии козаром и мелатонином у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии пожилого возраста. Обследован в динамике терапии 21 больной ГБ II ст. средний возраст которых составил 62 года. Среди них было 19 женщин и 2 мужчин. Больные были разделены на 2 рандомизированные группы. Первая группа включала 13 больных ГБ, которые получали козар (позартан, фирма Merk Sharp and Dohme, Нидерланды) в дозе 50 мг утром в 08.00 однократно. Вторая группа из 8 пациентов получала козар (К) в дозе 50 мг в 08.00 и мелатонин в дозе 3 мг перед сном. До и через 10 дней терапии у пациентов обеих групп проводили общепринятые клинические, лабораторные, рентгенологические

исследования, а также измерения параметров центральной гемодинамики с помощью ЭХО КГ (Toshiba, Япония) и мониторингирование АД. Число сердечных сокращений измеряли по интервалу R-R ЭКГ. Полученную информацию анализировали методами вариационной статистики и "Косинор-анализом". Определяли среднесуточный уровень (MESOR), амплитуду колебаний и акрофазу АД и ЧСС.

Полученные данные свидетельствуют, что монотерапия К вызывает умеренный гипотензивный эффект. MESOR (midline estimating statistic of rhythm) систолического АД (САД) снизился с 154,231±24,278 до 139,423±14,139 мм рт.ст. ($p<0,03$). Циркадианный ритм САД до и после лечения К не был выявлен. MESOR диастолического АД (ДАД) снизился незначительно - с 89,594±8,337 до 85,385±18,426 мм рт.ст. Тогда как до лечения циркадианный ритм ДАД выявлялся с амплитудой 2,335 мм рт.ст. и акрофазой в 08.45, после лечения этот ритм не определялся. MESOR ЧСС под влиянием К уменьшился с 70,404±5,194 до 67,835±5,56 уд в 1 мин ($p<0,0073$). До лечения был обнаружен циркадианный ритм ЧСС с амплитудой - 4,188 уд в 1 мин и акрофазой в 08.10, после терапии К ритм ЧСС исчез.

Общие и удаленные периферические сосудистые сопротивление (ОПСС, УПСС) и двойное произведение (ДП) существенно уменьшились ($p<0,02$, $p<0,01$).

Терапия К утом в сочетании с мелатонином (М) перед сном более эффективна, чем монотерапия К. MESOR САД, ДАД, среднего АД (АД_{ср.}) ЧСС уменьшились существенно (САД - с 147,278±14,709 до 139,423±8,772 ($p<0,07$), ДАД - с 87,098±8,921 до 79,912±8,304 ($p<0,005$), ЧСС - с 74,075±2,140 до 66,865±3,947, ($p<0,002$)). Если до лечения САД, ДАД не обнаруживали циркадианный ритмичности, то после терапии К в сочетании с М выявляется циркадианный ритм с акрофазами в 07.21 и 07.45 соответственно. Акрофаза ЧСС сместилась с 08.26 до лечения к 10.30 после терапии. Под влиянием комплексной терапии К и М снизился уровень минутного объема сердца (МОС) с 5,973±0,77 л/мин до 4,914±0,989 л/мин, сердечного индекса (СИ) с 3,579±0,475 до 2,931±0,51 л/мин/м² ($p<0,02$). Двойное произведение (ДП) уменьшилось с

109,333±13,398 до 93,305±9,657
ед. ($p < 0,005$) Полевая работа сердца (А)
уменьшилась с 1,119±0,02 км до 0,009±0,02
км ($p < 0,02$) Снижение ДП и А
свидетельствует об уменьшении
энергетических затрат миокарда и переводе
его на более экономичный режим работы.
Побочных эффектов не было.

Таким образом, козаар, вызывая
умеренный гипотензивный эффект,
одновременно способствует нарушению
циркадианной организации САД, ДАД, ЧСС
вплоть до ее исчезновения у больных ГБ II
ст. пожилого возраста.

Сочетание козаара (утром) с мелатонином
(перед сном) приводит к снижению САД, ДАД,
МОС, СИ, ДП, А, и восстановлению
нормальной хроноструктуры циркадианных
ритмов САД, ДАД, ЧСС при ГБ II ст. у лиц
пожилого возраста

Благоприятный эффект мелатонина на
фоне терапии козааром, по-видимому,
обусловлен его ролью "ключа" биологических

часов, синхронизирующего циркадианную
ритмичность параметров гемодинамики.

Формула изобретения:

1. Средство для лечения артериальной гипертонии, отличающееся тем, что представляет из себя N-ацетил-5-метокситриптами (мелатонин).
2. Способ лечения артериальной гипертонии путем назначения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, лекарственного средства, отличающийся тем, что в качестве лекарственного средства назначают N-ацетил-5-метокситриптами (мелатонин) на ночь в дозе 3 - 6 мг или N-ацетил-5-метокситриптами в комбинации с ингибиторами или антагонистами ангиотензинпревращающего фермента по схеме ингибиторы или антагонисты ангиотензинпревращающего фермента утром и/или днем, N-ацетил-5-метокситриптами в дозе 3 - 6 мг на ночь.
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что пациент является пожилым.

25

30

35

40

45

50

55

60

-6-

ТАБЛИЦА 1. Хроноструктура циркадианных ритмов показателей гемодинамики больных ГБ 1-й группы до лечения.

показатели	мезор (среднесуточное значение)	амплитуда	акрофаза (час, мин)
	95% доверительный интервал		
САД, мм рт.ст.	169.2 162.373-175.977	.10.3 4.48-16.15	20.40 19.06-00.33
ДАД, мм рт.ст.	102.4 98.935-105.938	5.6. 2.62-8.66	20.10. 19.02-22.46
АД ср, мм рт.ст.	130.9 126.2160-135.667	7.5. 3.91-11.08	20.30 19.19-00.08
ЧСС, уд. в 1 мин	72.5 68.02-77.11	1.7. 0.44-2.95	22.30 19.02-4.40
УОС, мл	18.498 16.265-20.730		
УИ, мл/м	18.498 16.265-20.730		
ОПС, дин/с/см ⁻⁵	4152.13 3075.87-5228.39		
УПСС, дин/с/см ⁻⁵ /м ²	2879.21 2240.0-3518.42		
МОС, л/мин	2.313 1.906-2.721		
СИ, л/мин/м ²	1.326 1.181-1.479		
А, кгм	0.058 1.148-1.169		
МСЛЖ, вт	.2.35 1.964-2.730		
Ve, мл/сек	134.79 110.61-158.97		
ДП, усл.ед.	122.4 115.30-129.57	9.7. 5.153-14.175	21.30 19.34-02.37
Крац, вт/мл	0.074 0.064-0.084	0.003 0.001-0.005	22.07. 17.38-02.47

ТАБЛИЦА 2. Хроноструктура циркадианных ритмов показателей гемодинамики больных ГБ II-группы до лечения.

показатели	мезор (среднесуточное значение)	амплитуда	акрофаза (час, мин)
	95% доверительный интервал		
САД, мм рт.ст.	172.31 163.12-181.49	14.68 6.52-22.82	20.55 18.31-22.42
ДАД, мм рт.ст.	100.99 ± 2.77 95.73-106.24	4.32 ± 1.39 1.97-6.67	22.56 20.36-02.24
АД ср, мм рт.ст.	139.91 125.78-154.03	19.47 7.24-31.69	23.54 15.00-01.03
ЧСС, уд. в 1 мин	66.14 61.52-70.76		
УОС, мл	32.79 31.39-34.18		
УИ, мл/м ²	19.17 18.58-19.57		
ОПС, дин/с/см ⁻⁵	5231.69 4744.03-5719.35		
УПСС, дин/с/см ⁻⁵ /м ²	2997.21 2707.33-3287.10		
МОС, л/мин	2.135 1.926-2.343		
СИ, л/мин/м ²	1.262 1.148-1.377		
А, кгм	0.058 0.055-0.062	0.005 0.002-0.007	.23.01 21.23-03.55
МСЛЖ, вт	2.066 1.906-2.226	0.005 0.002-0.007	.23.01 21.23-03.55
Ve, мл/сек	116.59 107.72-125.47		
ДП, усл.ед.	114.84 102.01-127.68	.11.96 5.84-18.08	20.47 18.37-22.41
Крац, вт/мл	0.064 0.058-0.071	0.005 0.002-0.008	.21.12 18.52-22.44

ТАБЛИЦА 3. Хроноструктура циркадианных ритмов показателей гемодинамики больных ГБ 1-й группы после лечения.

показатели	мезор (среднесуточное значение)	амплитуда	акрофаза (час, мин)
	95% доверительный интервал		
САД, мм рт.ст.	124.33	4.691	21.17
	118.46-130.20	1.177-8.205	17.19-23.35
ДАД, мм рт.ст.	77.82	3.622	20.18
	74.31-81.32	1.441-5.804	16.13-23.06
АД ср, мм рт.ст.	98.43	4.746	20.46
	94.25-102.60	2.552-6.939	17.29-22.35
ЧСС, уд. в 1 мин	67.47		
	61.26-73.69		
УОС, мл	33.26		
	26.58-38.95		
УИ, мл/м ²	18.82		
	15.72-21.93		
ОПС, дин/с/см ⁻⁵	3963.84	206.97	.19.02.
	3235.89-4691.78	59.86-354.07	13.60-22.04
УПСС, дин/с/см ⁻⁵ /м ²	2310.85	70.32	18.47
	1772.55-2849.15	13.66-126.98	14.30-00.23
МОС, л/мин	2.199	0.091	.02.50
	1.733-2.667	0.009-0.173	23.44-09.03
СИ, л/мин/м ²	1.265	0.059	.02.04.
	1.058-1.472	0.012-0.107	23.38-08.08
А, кгм	0.044	0.002	22.38
	0.036-0.053	0.001-0.004	17.24-00.55
МСЛЖ, вт	1.731	0.086	22.38
	1.478-1.983	0.004-0.167	16.01-02.11
Ve, мл/сек	132.20		
	115.15-149.24		
ДП, усл.ед.	85.08	.4.67	22.14
	75.53-94.62	0.422-8.918	19.33-01.49
Крац, вт/мл	0.054	0.002	20.28
	0.047-0.062	0.001-0.004	15.52-00.08

RU 2134108 C1

RU 2134108 C1

ТАБЛИЦА 4. Хроноструктура циркадианных ритмов показателей гемодинамики больных ГБ II-группы после лечения.

показатели	мезор (среднесуточное значение)	амплитуда	акрофаза (час, мин)
	95% доверительный интервал		
САД, мм рт.ст.	139.55 ± 4.21 (131.54-147.55)	7.59 ± 1.95 (14.30-18.87)	00.05 20.37-01.51
ДАД, мм рт.ст.	84.06 ± 2.74 (78.85-89.28)	3.58 ± 0.83 (2.18-4.98)	22.54 20.40-00.11
АД ср, мм рт.ст.	107.56 (101.05-114.06)	05.09. (3.55-6.62)	22.55 20.18-00.48
ЧСС, уд. в 1 мин	61.77 (56.87-66.67)		
УОС, мл	35.91 (32.06-39.75)		
УИ, мл/м ²	21. 04. (18.74-23.34)		
ОПС, дин/с/см ⁻⁵	4075.7 (3592.8-4558.7)	275.69 (75.49-475.9)	22. 04. 18.28-00.55
УПСС, дин/с/см ⁻⁵ /м ²	2391.32 (2082.8-2699.8)	161.40 (38.9-283.81)	21.56 18.38-01.11
МОС, л/мин	2.160 (1.923-2.397)		
СИ, л/мин/м ²	1.278 (1.137-1.420)		
А, кгм	0.052 (0.047-0.057)	0.002 (0.001-0.003)	00.11 19.36-04.32
МСЛЖ, Вт	1.976 (1.790-2.169)		
Ve, мл/сек	136.35 (129.63-143.07)	.5.83 (1.71-9.95)	.08.28 04.49-13.51
ДП, усл.ед.	85.73 (74.53-96.93)	.4.24 (1.88-6.59)	.22.09 19.20-00.15
Крац, Вт/мл	0.056 (0.049-0.064)	0.002 (0.001-0.003)	21.45 18.24-00.24

RU 2134108 C1

RU 2134108 C1